

508, 866

(12) 专利合作条约所公布

REC'D PCT/PTO 22 SEP 2004

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年10月2日(02.10.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/080593 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 311/28, 311/34, 311/26, C07H 17/04, 17/06, A61K 31/352, 31/35

BEIJING OFFICE); 中国北京市金融大街27号投资广场A座10层, Beijing 100032 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN03/00206

(22) 国际申请日: 2003年3月20日(20.03.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN02/00186 2002年3月22日(22.03.2002)
CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 北京健凯科技有限公司(BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区上地信息路2号国际科技创业园C栋四层, Beijing 100085 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 嵇世山(JI, Shishan) [CN/CN]; 朱德权(ZHU, Dequan) [CN/CN]; 中国北京市清华大学华业大厦1209房间, Beijing 100084 (CN)。

(74) 代理人: 永新专利商标代理有限公司北京办事处(NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD.,

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: HYDROPHILIC POLYMERS-FLAVONOIDS CONJUGATES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

(54) 发明名称: 亲水性聚合物—黄酮结合物以及包含该结合物的药物组合物

(57) Abstract: The present invention discloses conjugates of polyethylene glycol and flavonoid drugs, wherein said conjugates the flavonoids, such as puerarin, daidzein, baicalein and baicalin, were modification by PEGylation, in order to increase water solubility of the flavonoid drugs as well as prolong their half-life in vivo. It's characterized by non-toxic, essentially non-immunogenic and water-soluble polyethylene glycol supported drug molecules, so as to enhance their therapeutic effects and administration complacence.

(57) 摘要

本发明公开了一种聚乙二醇与黄酮及类黄酮药物形成的结合物, 该结合物是将类黄酮, 如葛根素、羟基异黄酮、黄芩甙元以及黄芩甙等通过聚乙二醇修饰后, 以达到提高类黄酮类药物的亲水性和延长其在生物体中的循环半衰期, 无毒、基本无免疫原性的亲水性聚乙二醇支载药物分子, 提高该药物的用药便利性和治疗效果。



WO 03/080593 A1

亲水性聚合物—黄酮结合物以及包含该结合物的药物组合物

发明领域

本发明涉及亲水性聚合物—黄酮类药物结合物，特别是涉及亲水性聚合物与黄酮或类黄酮药物如葛根素（Puerarin）、羟基异黄酮（Daidzein）、高黄芩素（Scutellarein）、黄芩黄酮 II（Scullcapflavone II）、黄芩甙元（Baicalein）以及黄芩甙（Baicalin）等小分子的结合物。本发明还涉及包含这些结合物的药物组合物。

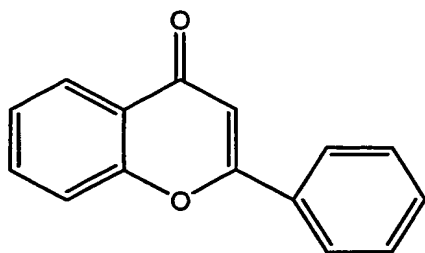
背景技术

聚乙二醇衍生物广泛地应用在与蛋白质、多肽以及其他治疗药物的结合以延长药物的生理半衰期，降低其免疫原性和毒性。在临床使用中，PEG 及其衍生物作为制作药物制剂的载体已经在很多商业药品中得到了广泛的应用，而将 PEG 键合到药物分子的尝试在最近十年里也得到了长足的发展，在许多批准药品中被广泛使用，如 PEG-intron®，一种 α -干扰素与聚乙二醇的键合物就表现出了更长的循环半衰期和更好的治疗效果。紫杉醇与聚乙二醇的键合物也相应的降低了毒性和延长了生物活性。它们在人体内的代谢过程已相当清楚，是一种安全的，无副作用的药物改性剂。

在与药物结合时，常用到一种被称为聚乙二醇化（PEGylation）的工艺，即聚乙二醇两端的一个或二个端基被化学活化后具有一个适当的官能团，此官能团对要结合的药物中的至少一个官能团具有活性，能与之

形成稳定的键。

黄酮和类黄酮类药物在医药领域中应用相当广泛，有很多的衍生物都有与其相同的主体结构，即如下所示的 2-苯基苯并 γ -吡喃酮主体结构：



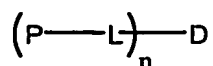
许多植物的黄色素，都是黄酮的多羟基化合物及其衍生物。由于取代苯基的位置不同，还有异黄酮（3-苯基苯并 γ -吡喃酮）及其他类似物。

黄酮类药物如葛根素、黄芩甙等作为天然药物的提取成分广泛应用于治疗各种疾病，它们都具有相当的药理和生物活性。在治疗高血压、心绞痛、急性心肌梗死、心血管等疾病都有显著的疗效，但都具有吸收快、消除快的特征。例如，黄芩甙元在大鼠静脉注射试验中表明，其吸收半衰期为 13 分钟，消除半衰期为 42 分钟。葛根素在人体静脉注射试验中消除半衰期为 74 分钟。

因此，非常有必要对黄酮类药物进行改性，以提高药物的药理学半衰期，增强其稳定性及到达靶部位的几率，提高亲水性，改变给药途径和改善生物利用度。

发明内容

根据本发明的一个方面，其提供一种以下通式表示的亲水性聚合物—黄酮类药物结合物：



其中:

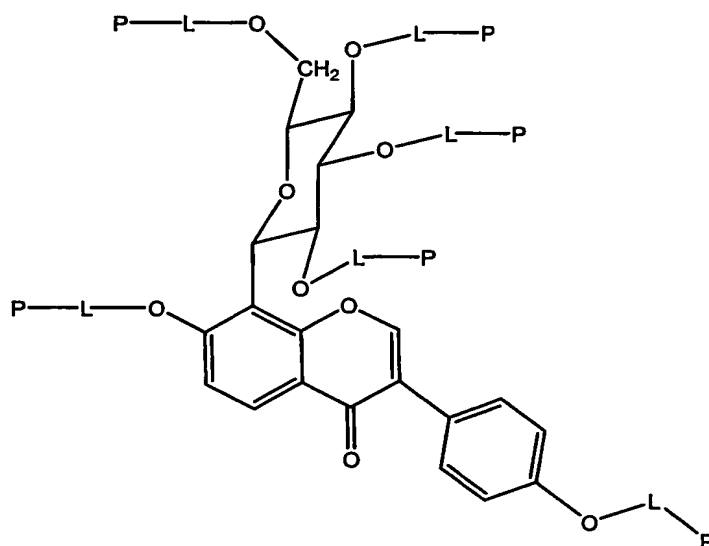
P 指各种支链或直链的亲水性聚合物;

n 为 1—10 的整数;

D 为黄酮类药物, 优选为葛根素、羟基异黄酮、高黄芩素、黄芩黄酮 II、黄芩甙元以及黄芩甙;

L 为连接基团。

根据本发明的再一个方面, 其提供如下式表示的亲水性聚合物—葛根素结合物:

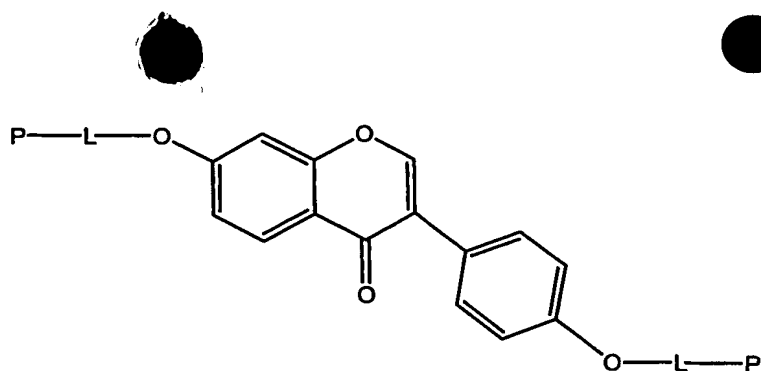


其中:

P 为 H 或亲水性聚合物, 但不同时为 H; 以及

L 为连接基团。

根据本发明的再一个方面, 其提供如下式表示的亲水性聚合物—羟基异黄酮结合物:

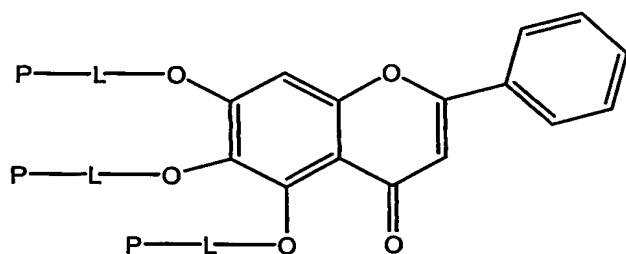


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；

L 为连接基团。

根据本发明的再一个方面，其提供如下式表示的亲水性聚合物—黄芩甙元结合物：

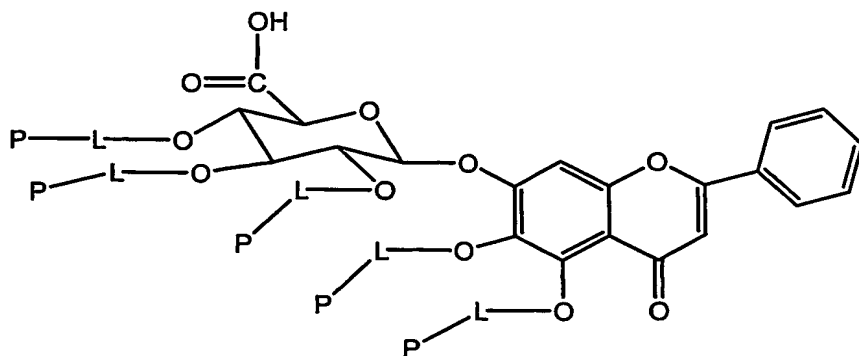


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；

L 为连接基团。

根据本发明的再一个方面，其提供如下式表示的亲水性聚合物—黄芩甙结合物：

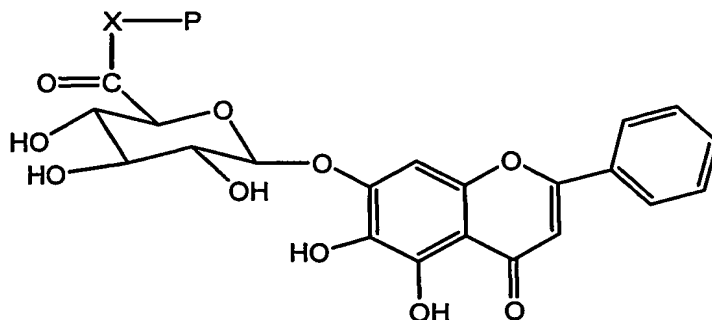


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；以及

L 为连接基团。

根据本发明的再一个方面，其提供如下式表示的亲水性聚合物—黄芩甙结合物：



其中：

P 为支链或直链的亲水性聚合物；以及

X 为亲水性聚合物与黄芩甙连接的部分：如 NH 或 O。

根据本发明的另一个方面，其提供包含上述结合物的药物组合物。

根据本发明的结合物，通过亲水性聚合物的改性，延长了黄酮类药物在生物体中的循环半衰期。另外，亲水性聚合物还可对所结合的药物提供保护，提高黄酮类药物的稳定性和亲水性，延长在生物体内的活性周期，有效地提高在生物体中的利用度。

附图说明

图 1 是聚乙二醇活性衍生物的合成图。

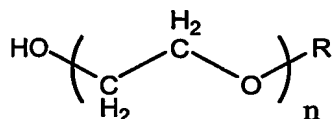
图 2 是合成聚乙二醇—黄芩甙元结合物的合成图；以及

图 3 是合成聚乙二醇—黄芩甙结合物的合成图。

具体实施方式

在本发明的结合物中，亲水性聚合物可为基本上非抗原性的聚合物，包括例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉以及它们的共聚物，其中优选是聚乙二醇。

聚乙二醇（PEG）的结构可如下表示：



其中：

R 为 H 或 C₁₋₁₂ 烷基或环烷基；

n 为任何整数，表征其聚合度。

当 R 为低级烷基时，R 可以是含有 1—6 个碳原子的任何低级烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基或正己基。当 R 为环烷基时，R 优选为含 3—7 个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基和环己基。优选的环烷基为环己基。R 最优选是甲基，即形成的化合物是甲氧基聚乙二醇（mPEG）。

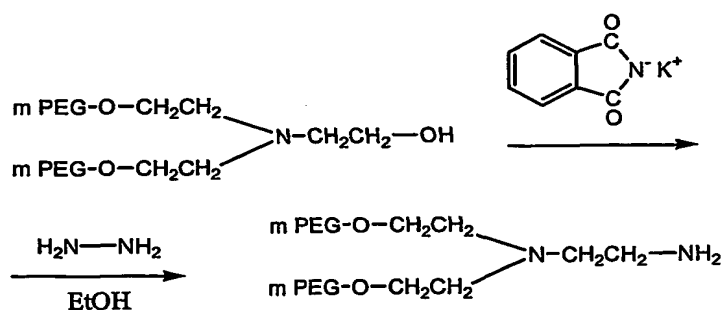
对聚乙二醇而言，一般采用分子量予以表示，只要使形成结合物的聚乙二醇的分子量为 300~60,000 道尔顿，这相当于 n 为大约 6~1300。更优选为，n 为 28、112 和 450，这分别相应于分子量为 1325、5000 和 20,000。由于通常由其平均分子量而非自重复单元限定的起始 PEG 化合物的潜在不均一性，优选用分子量表征聚乙二醇聚合物，而不是用整数 n 表示 PEG 聚合物中的自重复单元。各种分子量的起始 PEG 化合物可以通过本领域中的已知方法制备或者可以从商业来源得到。

当然，除了直链聚合物分子，支链或其他结构的聚合物也可以用于对黄酮类药物的结构进行改造，比如 Y 形分支、U 形分支等等。可以根据对具体的药物分子的性能要求选择合适的组合结构。

在本发明的结合物中，亲水性聚合物通常都具有游离羟基，因此，在与黄酮类药物结合时，需要对该游离羟基进行改性，形成能够与黄酮类药物上的羟基进行反应的活性端基。这些功能基团的引入，将决定该衍生物的应用领域和适用结构。针对需要实现的用途，可以采用以下几种方法对端基官能团进行改性。以下将以聚乙二醇作为亲水性聚合物的实例来说明活性基团的引入。

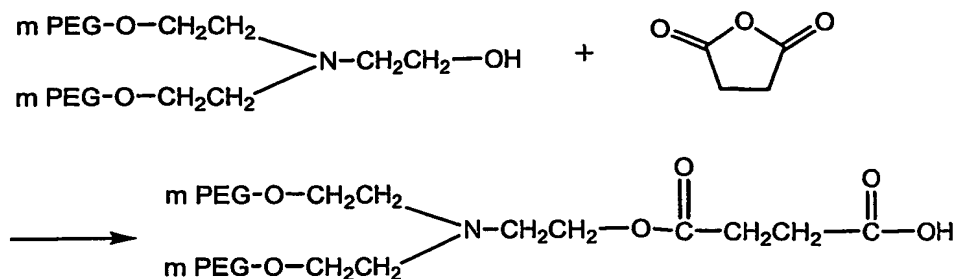
氨基化

氨基化后的聚乙二醇，由反应活性较大的氨基取代了羟基，在与一个含羧酸基的分子进行反应形成键合物中尤其重要。



羧基化

聚乙二醇羧基化后，可提高 PEG 的反应性，使 PEG 可以和另一含氨基或羟基的分子反应形成键合物。



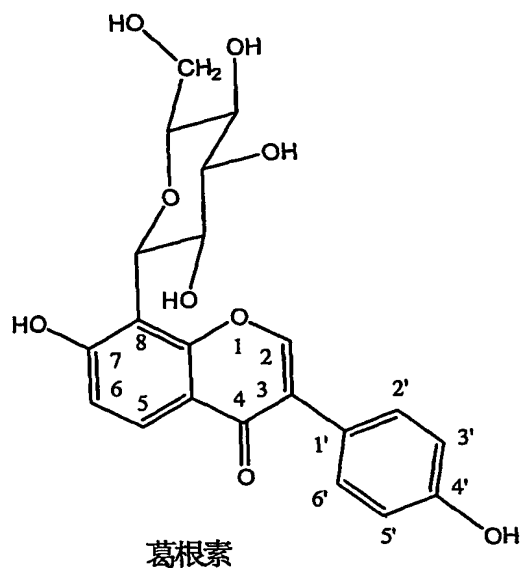
聚乙二醇羧基化的合成路线可参考图 1 所示。

如果采用各种氨基酸作为反应原料，将同样获得含有羧基的端基官能团。特别的，如果使用酸性氨基酸或者含酸性氨基酸的聚合物，将获得含有多个活性羧基的端基官能团。此种结构将有利于提高对小分子的各种天然药物成分的负载率，并可通过分步降解获得缓释效果。

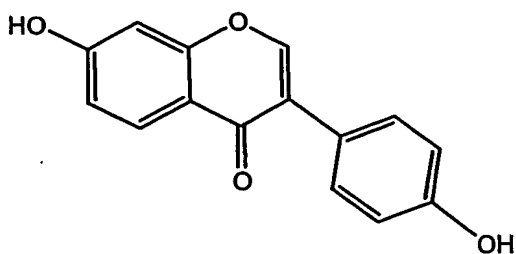
其他

同样的，也可通过酰氯、酰肼、马来酰亚胺、吡啶二硫化物等方法对其进行改性，在本领域可以很容易的获得相关的合成方法。

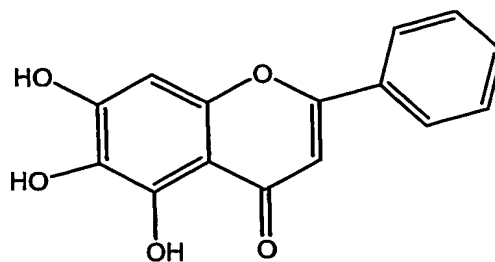
黄酮和类黄酮类衍生物具有多个羟基，如葛根素，其组成糖元部分含有多个活性羟基，在黄酮母体上 7 位和 4' 位上也有相应的活性羟基，它们都可以作为与聚合物的连接点。



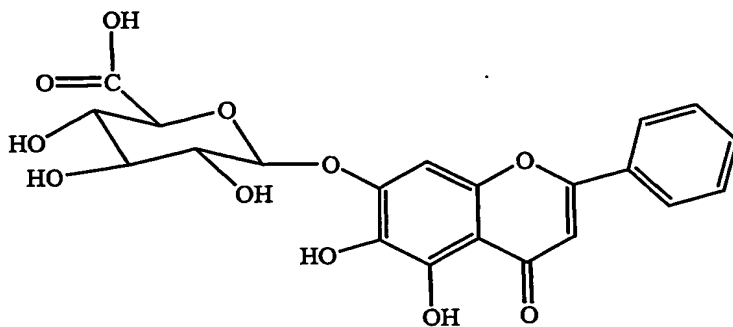
其他黄酮类药物如羟基异黄酮 (Daidzein)、高黄芩素 (Scutellarein)、黄芩黄酮 II (Scullcapflavone II)、黄芩甙元 (Baicalein) 以及黄芩甙 (Baicalin) 等都具有相当的活性羟基成分。同样都可以作为和聚合物的连接点。



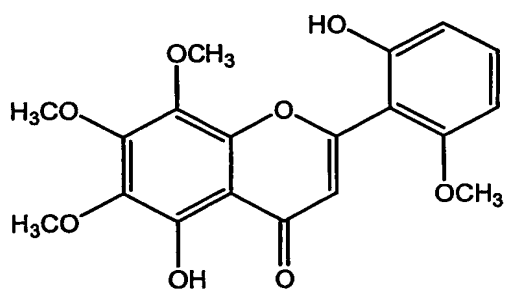
羟基异黄酮



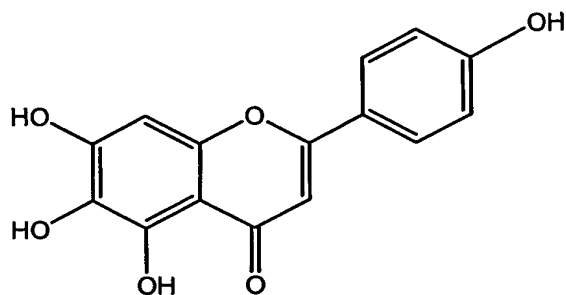
黄芩素



黄芩素



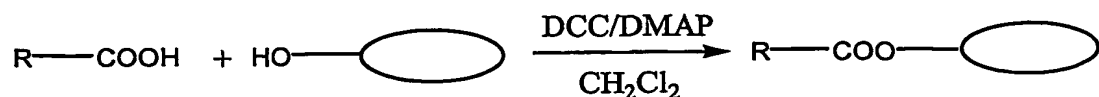
黄芩素 II



高黄芩素

这些结构中都包含有很多羟基，可以通过酯基、碳酸酯基、酰胺酯基等方式与聚合物结合，以达到对药物分子的有效保护和合理利用。因此，在本发明的结合物中，所述连接基团 L 可选自于以下组中：酯基、碳酸酯基、醚基、酰胺基、酰胺酯基、氨基甲酸酯基、乙缩醛，以与黄酮类药物上的羟基进行连接，形成结合物。在本发明中，术语“黄酮类药物”包括黄酮、类黄酮、异黄酮以及有可能的前体物质。

一个常用的酯基合成反应模式如下所示：



酯基在生物体中可以通过生物降解的方式除去，而释放出活性成分。

根据本发明的优选实施方案，还提供亲水性结合物分别与葛根素、羟基异黄酮、黄芩甙元以及黄芩甙所形成的结合物。

本发明的结合物可以纯化合物形式或适宜的药物组合物进行给药，可采用任何可接受的给药方式或用于类似用途的试剂进行。因此，本发明的另一个方面是提供包含所述结合物的药物组合物。

采用的给药方式可选择通过口、鼻内、直肠、透皮或注射给药方式，其形式为固体、半固体、冻干粉或液体药剂形式给药，例如，片剂、栓剂、丸剂、软和硬明胶胶囊剂、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂等，优选采用适用于精确剂量的简单给药的单元剂量形式。组合物可包含常规药用载体或赋形剂和作为活性成分（一种或多种）的本发明的结合物，此外，还可包含其它药剂、载体、辅剂等。

通常，根据所需给药方式，药学上可接受的组合物将包含约 1 至约 99 重量%的本发明结合物、以及 99 至 1 重量%的适宜的药用赋形剂。优选组合物包含约 5 至 75 重量%的本发明结合物，其余为适宜的药用赋形剂。

优选的给药途径是注射给药，采用常规日剂量方案，该方案可根据疾病的严重程度进行调整。本发明的结合物或其药学上可接受的盐也可配制成注射用剂，例如使用约 0.5 至约 50% 的活性成分分散于可采用液体形式给药的药用辅剂中，实例为水、盐水、含水葡萄糖、甘油、乙醇等，从而形成溶液剂或混悬剂。

如果需要的话，本发明的药物组合物还可包含少量的辅助物质，如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等，例如：柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

该类剂型的实际制备方法是本领域的技术人员公知的或者显而易见的，例如可参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。无论如何，按照本发明的技术，所使用的组合物将含有治疗有效量的本发明结合物，以用于治疗相应的疾病。

实施例

下面结合实例描述本发明的结合物及其制备方法，它不限制本发明，本发明的范围由权利要求限定。

实施例 1

酯基键合的聚乙二醇和葛根素的合成

10 克甲氧基聚乙二醇 (mPEG, 分子量 5000) 和 1 克无水琥珀酸酐溶于 80 毫升无水乙腈中，滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时，旋转蒸发除去多余溶剂，残余固体添加 30 毫升异丙醇，产物过滤收集，真空干燥。产率：9 克 (90%)。NMR (DMSO) : 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 4.13 (t, 2 个氢)。

5 克由上一步合成的聚乙二醇羧酸 (mPEG-COOH)、0.25 克葛根素 (Puerarin)、0.2 克羟基苯并三唑、0.2 克 4-二甲基氨基吡啶溶于 50 毫升无水二氯甲烷，添加 0.32 克二环己基羰二亚胺。氮气保护下过夜搅拌，多余溶剂通过旋转蒸发除去，残余物添加 20 毫升 1, 4-二氧六环。过滤除去沉淀，滤液部分通过旋转蒸发浓缩。残余物添加 100 毫升异丙醇，产物过滤收集，真空干燥。产率：4.5 克 (90%)，熔点：60—62℃。

实施例 2

碳酸酯基键合的聚乙二醇和羟基异黄酮的合成

10 克甲氧基聚乙二醇（分子量 5000）和 0.25 克 N, N' - 二琥珀酰亚胺基碳酸酯溶于 100 毫升乙腈中，滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时，旋转蒸发除去多余溶剂，残余物真空干燥。固体残余物添加 30 毫升无水二氯甲烷。不溶固体过滤除去，有机相用乙酸钠缓冲溶液（0.1M, pH 5.5）洗涤一次，并用无水硫酸钠干燥。浓缩溶液，固体残余物添加 20 毫升乙醚。产物过滤，乙醚洗涤，真空干燥。产率：8.0 克（80%）。熔点：54-56℃。NMR (DMSO): 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 4.45 (t, 2 个氢), 2.82 (s, 4 个氢)。

5 克由上一步合成的甲氧基聚乙二醇-琥珀酰亚胺基碳酸酯(mPEG-OCO-NHS), 0.125 克羟基异黄酮 (Daidzein) 溶于 50 毫升无水乙腈中，添加 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶。氮气保护下过夜搅拌，多余溶剂通过旋转蒸发除去，残余物添加 100 毫升异丙醇。产物过滤收集，真空干燥。产率：4.5 克（90%），熔点：57—59℃。

实施例 3

酰胺酯基键合的聚乙二醇和黄芩黄酮 II 的合成

10 克甲氧基聚乙二醇乙氨 (mPEG-NH₂ 分子量 5000) 和 1 克光气溶于 80 毫升无水乙腈中，滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时，旋转蒸发除去多余溶剂，残余固体添加 40 毫升乙醚，沉淀物过滤，真空干燥。产率：9.5 克（95%）。NMR (DMSO): 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 3.18 (t, 2 个氢)。

4.5 克由上一步合成的聚乙二醇衍生物 (mPEG-N=C=O), 0.085 克黄芩黄酮 II (Scullcapflavone II) 溶于 40 毫升无水乙腈中，添加 0.5 毫升新蒸三乙胺。在室温下氮气保护，过夜搅拌，多余溶剂通过旋转蒸发除去，残余物添加 100 毫升异丙醇。产物过滤收集，真空干燥。产率：4.1 克（91%）。熔点：58—60℃。

实施例 4

酯基键合的聚乙二醇和黄芩甙元的合成

参考图 2 所示的合成图。10 克甲氧基聚乙二醇乙氨 (mPEG-NH₂ 分子量 5000) 和 1 克无水琥珀酸酐溶于 80 毫升二氯甲烷中, 滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时, 旋转蒸发除去多余溶剂, 残余固体添加 30 毫升异丙醇, 产物过滤收集, 真空干燥。产率: 9.4 克 (94%)。NMR (DMSO): 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 3.08 (t, 2 个氢)。

4.5 克由上一步合成的聚乙二醇羧酸, 0.085 克黄芩甙元 (Baicalein), 0.2 克羟基苯并三唑, 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶溶于 45 毫升无水二氯甲烷中, 添加二环己基羰二亚胺。氮气保护下过夜搅拌, 多余溶剂通过旋转蒸发除去, 残余物添加 20 毫升 1, 4-二氧六环。过滤除去沉淀, 滤液部分通过旋转蒸发浓缩。残余物添加 100 毫升异丙醇, 产物过滤收集, 真空干燥。产率: 4.2 克 (92%)。熔点: 58—60℃。

实施例 5

酰胺基键合的聚乙二醇和黄芩甙的合成

参考图 3 所示的合成图。5 克甲氧基聚乙二醇乙氨 (mPEG-NH₂ 分子量 5000), 0.45 克黄芩甙 (Baicalin), 0.2 克羟基苯并三唑, 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶溶于 50 毫升无水二氯甲烷中, 添加 0.25 克二环己基羰二亚胺。氮气保护下过夜搅拌, 多余溶剂通过旋转蒸发除去, 残余物添加 20 毫升 1, 4-二氧六环。过滤除去沉淀, 滤液部分通过旋转蒸发浓缩。残余物添加 100 毫升异丙醇, 产物过滤收集, 真空干燥。产率: 4.6 克 (92%)。熔点: 59—62℃。

实施例 6

本实施例说明代表性非胃肠道给药的药物组合物的制备过程，所述组合物包含本发明的结合物。

成分

实施例 2 的结合物	2 克
0.9% 盐水溶液	至 100 毫升

将实施例 2 的结合物 2 克溶解于 0.9% 盐水溶液，得到 100 毫升的静脉注射用溶液，将其通过 0.2 μ m 的膜过滤材料过滤，在无菌条件下包装。

权 利 要 求

1、如下式表示的亲水性聚合物—黄酮类药物结合物：



其中：

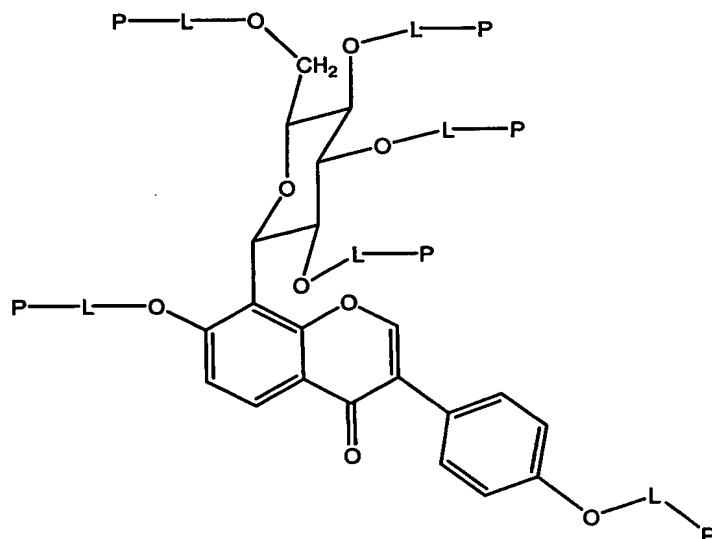
P 代表亲水性聚合物，

n 为 1—10 的整数；

D 为黄酮类药物；以及

L 为连接基团。

2、如下式表示的亲水性聚合物—葛根素结合物：

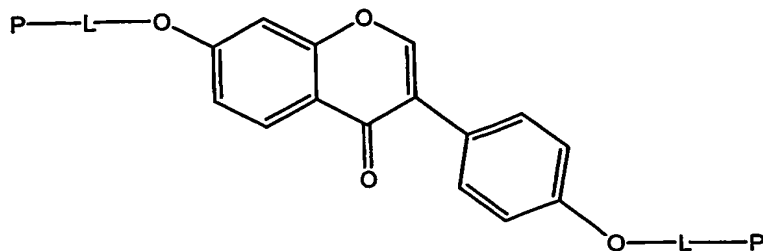


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；以及

L 为连接基团。

3、如下式表示的亲水性聚合物—羟基异黄酮结合物：

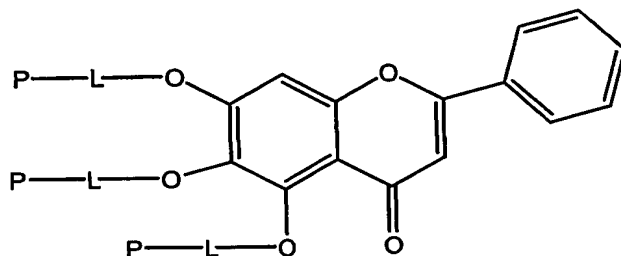


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；

L 为连接基团。

4、如下式表示的亲水性聚合物—黄芩甙元结合物：

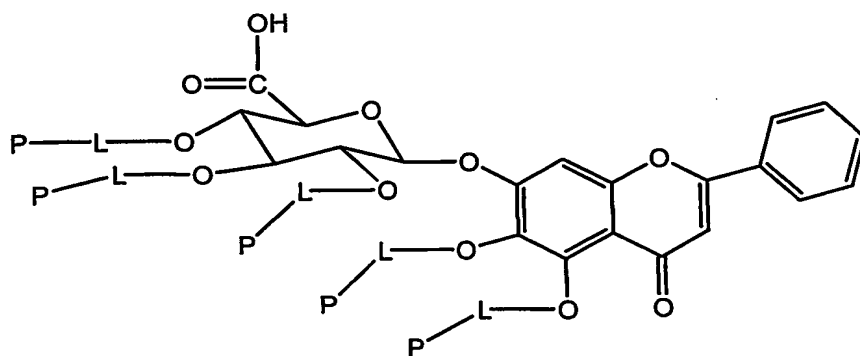


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；

L 为连接基团。

5、如下式表示的亲水性聚合物—黄芩甙结合物：

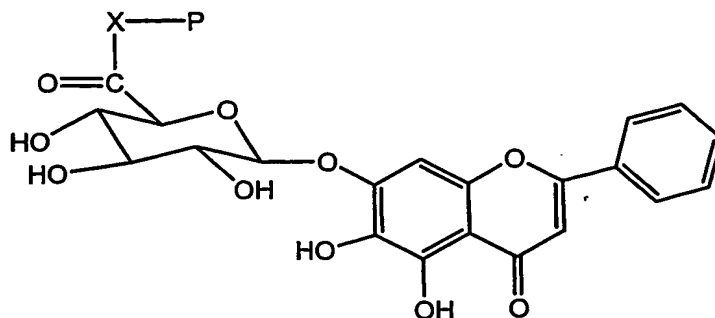


其中：

P 为 H 或亲水性聚合物，但不同时为 H；以及

L 为连接基团。

6、如下式表示的亲水性聚合物—黄芩甙结合物：



其中：

P 为支链或直链的亲水性聚合物；以及

X 为亲水性聚合物与黄芩甙连接的部分：如 NH 或 O。

7、如权利要求 1—6 所述的结合物，其中亲水性聚合物为聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉或它们的共聚物。

8、如权利要求 7 所述结合物，其中亲水性聚合物为聚乙二醇或其共聚物。

9、如权利要求 8 所述的结合物，其中聚乙二醇的分子量为 300～60,000。

10、如权利要求 1—5 所述的结合物，其中连接基团 L 选自于以下组中：酯基、碳酸酯基、醚基、酰胺基、酰胺酯基、氨基甲酸酯基、乙缩

醛。

11、药物组合物，其包含如权利要求 1—10 之一所述的结合物以及药学是可接受的载体或赋形剂。

12、如权利要求 11 所述的组合物，其还可包含其他的治疗活性成分。

13、如权利要求 11 所述的组合物，其为注射用剂、溶液剂、片剂、混悬剂或气雾剂的剂型。

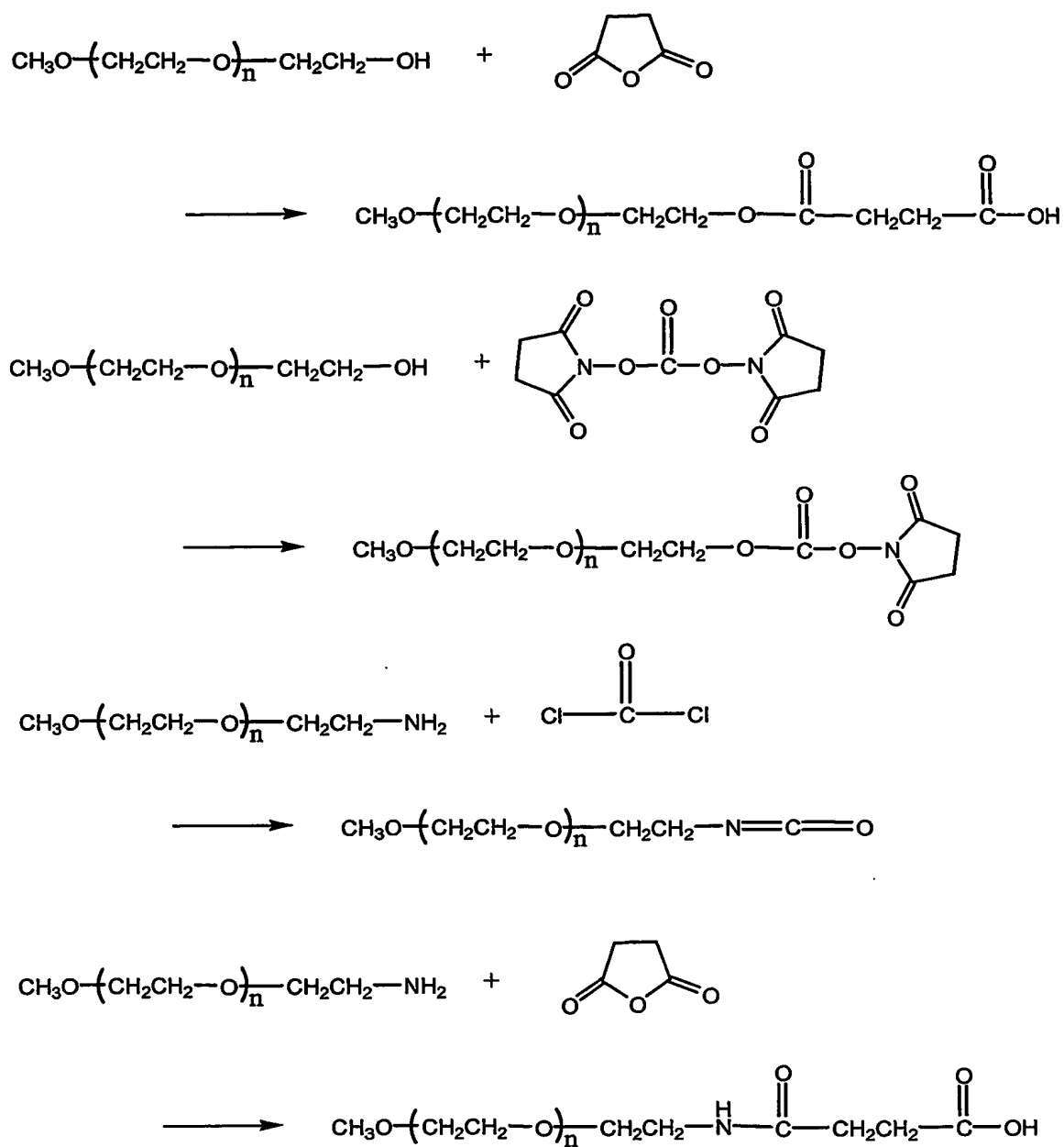


图 1

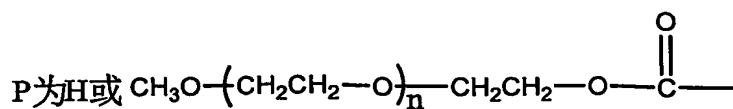
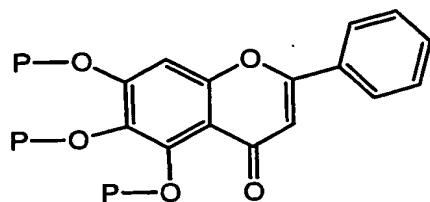
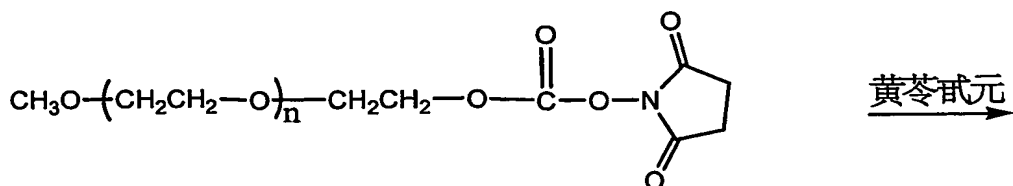
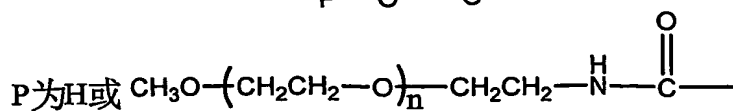
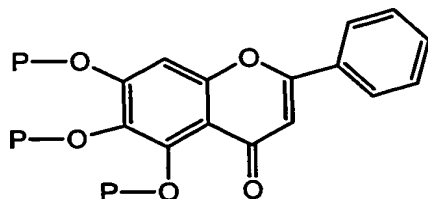
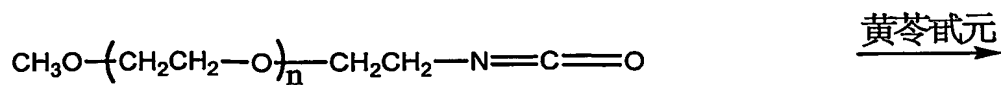
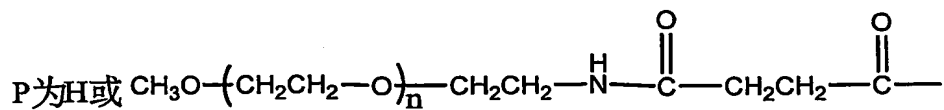
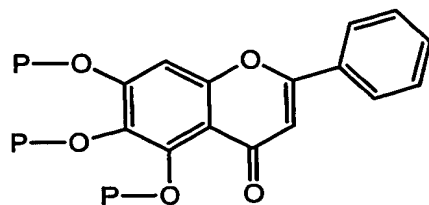
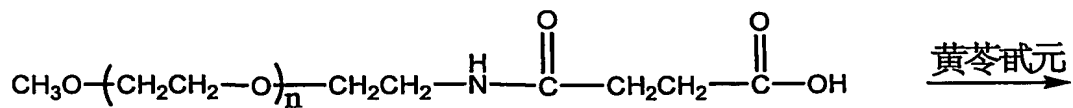


图 2

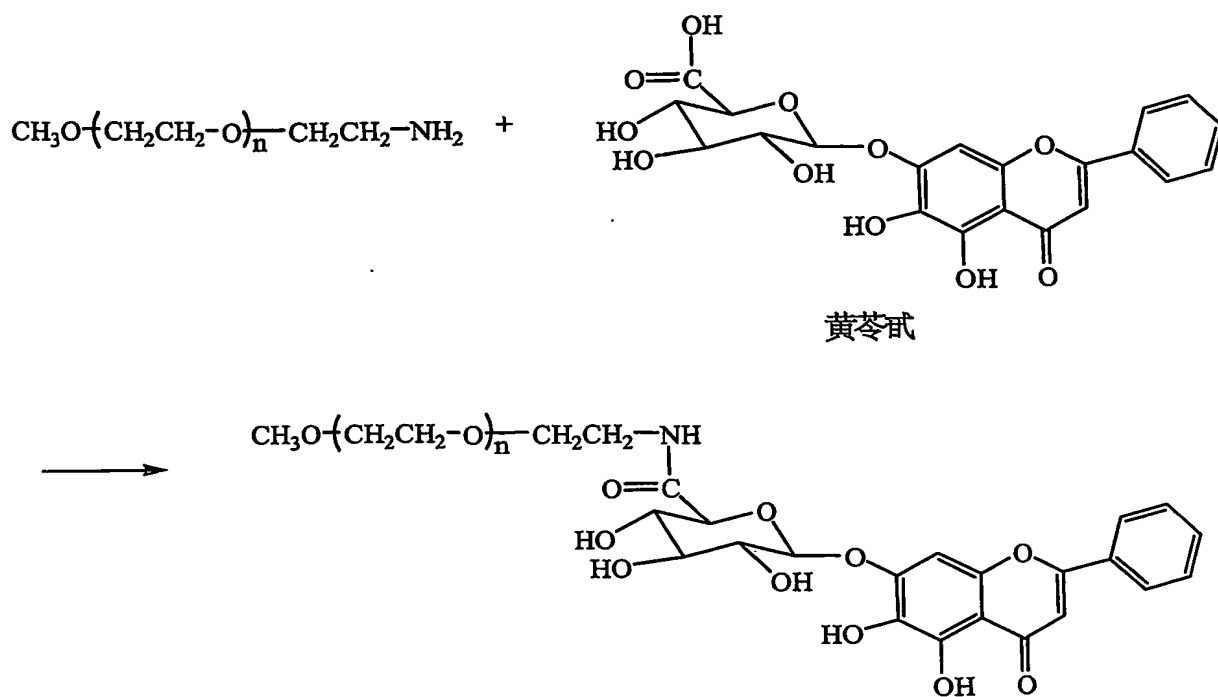


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 03/00206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D 311/28 311/34 311/26 C07H 17/04 17/06 A61K 31/352 31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINA JOURNAL NET DOCUMENT DATABASE; CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACT;

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, EPDOC, PAJ, MEDLINE EXPRESS, CA, EMBASE, BIOLOGICAL ABSTRACT, CHINA JOURNAL NET DOCUMENT DATABASE; CPA;

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/18439 (SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT) 06, April 2000(06. 04.00), Claims	1-13
A	US 5,211,944 (Michael S.et. al.) 18. May. 1993(18.05.93), whole document	1
A	Chin Pharm J. (Guo,jianping et. al), vol.33, no.10, 1998 "Studies on isoflavones from radix puerariae drug carrier systems"	1-2
A	WO 0149281(PROTEO TECH,INC) 2001.07.12. Claims	1
A	JP 4154805(SHINETSU CHEM IND CO LTD) 1992. 05. 27., Abstract	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11.DEC 2002(11.12.02)

Date of mailing of the international search report

31 JUL 2003 (31.07.03)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

ZHOU, Yingzi

Telephone No. 86-10-62093892

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN 03/00206

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NEW J. CHEM.(LI, Huaping et.al.) 24(2), 105-108, 2000 "The complexation of flavone derivatives with alkali and alkaline earth metal Cations studied by spectroscopic method", Abstract	1
A	Phytochem.Anal. (Hostettmann, L.,et. al.) 8(4), 173-175 , 1997, "A study of the cyclodextrin complexes of flavonoids by thin layer chromatography" , Abstract	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN 03/00206

Patent document Cited in search report	Publication date	Patent family Member(s)	Publication date
WO 0018439	06/04/2000	AU200012642	17/04/2000
		DE19845978	13/04/2000
US 5,211,944	18/03/1993	KR207949	15/07/1999
		WO9206695	30/04/1992
		AU8878091	20/05/1992
		EP0553253	04/08/1993
		JP6502413	17/03/1994
		NZ240200	27/03/1994
		US5494661	27/02/1996
		SG52707	28/09/1998
WO 0149281	12/07/2001	DE69132289	10/08/2000
		EP 1244435	02/10/2002
		AU 200126121	16/07/2001
JP 4154805	27/05/1992	US 2001047032	29/11/2001
		NONE	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN 03/00206

A. 主题的分类

IPC 7 C07D 311/28 311/34 311/26 C07H 17/04 17/06 A61K 31/352 31/35

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC 7 A61K C07D C07H

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘 中国期刊网专题全文数据库

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

CNPAT, WPI, EPODOC, PAJ, MEDLINE EXPRESS, CA, EMBASE, BIOLOGICAL ABSTRACT, 中国药学文摘, 中国期刊网专题全文数据库

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	WO 00/18439 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 6.4 月 2000 (06.04.00), 权利要求书	1-13
A	US 5,211,944 (Michael S.等) 18.5 月. 1993 (18.05.93), 全文	1
A	中国药学杂志 (郭建平等), 33 卷 10 期, 1998 年 “葛根黄酮 EC-PEG 载药系统的研究”, 全文	1-2
A	WO 0149281 (PROTEO TECH, INC) 2001.07.12, 权利要求书	1
A	JP 4154805 (SHINETSU CHEM IND CO LTD) 1992.05.27, 摘要	1

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“T” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

11.12 月. 2002 (11.12.02)

国际检索报告邮寄日期

31. 7 月 2003 (31.07.03)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

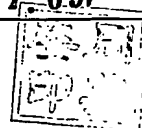
中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

周英姿

电话号码: 86-10-62093892



国际检索报告

国际申请号
PCT/CN 03/00206

C(续). 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	NEW J. CHEM.(LI, Huaping 等) 24(2), 105-108, 2000 “The complexation of flavone derivatives with alkali and alkaline earth metal Cations studied by spectroscopic methods”, 摘要	1
A	Phytochem.Anal. (Hostettmann, L.,et. al.) 8(4), 173-175, 1997, “Astudy of the cyclodextrin complexes of flavonoids by thin layer chromatography”, 摘要	1

国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN 03/00206

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
WO0018439	06/04/2000	AU200012642	17/04/2000
		DE19845798	13/04/2000
US 5,211,944	18/03/1993	KR207949	15/07/1999
		WO9206695	30/04/1992
		AU8878091	20/05/1992
		EP0553253	04/08/1993
		JP6502413	17/03/1994
		NZ240200	27/03/1994
		US5494661	27/02/1996
		SG52707	28/09/1998
		DE69132289	10/08/2000
WO 0149281	12/7/2001	EP 1244435	02/10/2002
		AU 200126121	16/07/2001
		US 2001047032	29/11/2001
JP 4154805	27/05/1992	无	